

氏 名 (本 籍)	出 村 公 一 (大阪府)
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	博 士 第 5 3 0 号
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
学 位 授 与 年 月 日	平 成 1 8 年 9 月 1 3 日
学 位 論 文 題 目	An easy-to-use microwave hyperthermia system combined with spatially resolved MR temperature maps: phantom and animal studies (MR温度画像により空間的温度分布をモニターする小型マイクロ波 温熱治療システム：ファントムと動物実験)
審 査 委 員	主 査 教 授 村 田 喜 代 史 副 査 教 授 木 村 隆 英 副 査 教 授 山 本 学

論文内容要旨

*整理番号	535	(ふりがな) 氏 名	でむら こういち 出村 公一
学位論文題目	An easy-to-use microwave hyperthermia system combined with spatially resolved MR temperature maps: phantom and animal studies (MR温度画像により空間的温度分布をモニターする小型マイクロ波温熱治療システム：ファントムと動物実験)		
【研究の目的】			
<p>近年さまざまな癌治療法が開発されてきている。それらの有効性を組み合わせた集学的療法が必要になってきており、温熱治療もそれらのひとつを担っている。温熱治療には温熱凝固療法（60℃以上）と、ハイパーサーミア（42℃～43℃）と、凍結療法（-20℃以下）がある。ハイパーサーミアは癌細胞を選択的に治療できるが、確実な加温と測温が技術的な問題点となっている。測温に関しては侵襲的な方法と、非侵襲的な方法があるが、現在では温度計の刺入という侵襲的な方法がとられていることが多い。しかし温度計の刺入には副作用を伴い、しかも数点での測温しかできないため正確な治療が難しい。MR 温度測定は非侵襲的であり、空間的な温度分布も測定可能である。当大学では縦型オープン MR 下で肝腫瘍マイクロ波温熱凝固療法を行っており、MR とマイクロ波を併用している。そのため、MR 温度画像にて空間的温度分布をモニターしながら加温する、マイクロ波温熱治療システムの開発、検討を行った。</p>			
【方法】			
<p>MR 装置は動物実験用の 7 TMRI を用いた。2.45GHz z マイクロ波発生装置（マイクロターゼ OT110M）と作成した MR 対応アプリケーションをケーブルで結び、マイクロ波を照射し加温した。被加温検体として、1) 寒天ファントム、2) ウサギ大腿筋、3) ウサギ皮下 VX2 腫瘍を用いた。MR 温度測定には、温度依存性に ^1H の共鳴周波数が変化する性質を利用した、proton resonance frequency method を用いた。各々の検体において温度係数が異なるためまず温度係数を求め、MR 温度測定値と、ファイバー温度計測定値を比較し精度を検証した。その後各々の検体において、MR 温度画像にてモニターしながら、人体におけるハイパーサーミアを想定した加温（42℃～43℃）を行い、温度上昇の範囲、程度を検討した。</p>			

- (備考) 1. 論文内容要旨は、研究の目的・方法・結果・考察・結論の順に記載し、2千字程度でタイプ等で印字すること。
2. ※印の欄には記入しないこと。

【結果】

MR 撮影中にマイクロ波を照射しても温度画像にノイズは出現しなかった。ファイバー温度計と MR により計算された周波数シフトは、それぞれ寒天ファントム、ウサギ大腿筋、ウサギ皮下 VX2 腫瘍において、非常によい相関 (correlation coefficient (r) = 0.997, 0.966, 0.887, $P < 0.0001$) を示し、温度係数はそれぞれ -0.00977 , -0.00976 , -0.01027 ppm/ $^{\circ}\text{C}$ と求められた。計算された MR 温度測定結果とファイバー温度計の結果を Bland-Altman plot を用いて解析すると、2つの測定値の差の平均はそれぞれ $-0.0106 \pm 0.168^{\circ}\text{C}$, $+0.0160 \pm 0.345^{\circ}\text{C}$, $+0.0192 \pm 0.272^{\circ}\text{C}$ (mean \pm SD) で、95%信頼区間は、 $+0.318 / -0.339^{\circ}\text{C}$, $+0.693 / -0.66^{\circ}\text{C}$, $+0.564 / -0.526^{\circ}\text{C}$ であった。

寒天ファントムにおいて、ハイパーサーミアを想定した実験では連続的な加温より、断続的な加温 (2秒 on 2秒 off) の方が、表面の温度上昇を抑えながら、深部まで加温することができた。深さ 1cm 領域を目標温度に保った状態では、目標温度 $\pm 1^{\circ}\text{C}$ の領域は、深部方向は表面から 2cm、横方向は中心から直径 6cm の範囲であった。ウサギ大腿筋において、表面から深さ 1cm の領域を 42°C から 43°C に設定し加温したところ、表面温度は 44 度以下に抑えられ、深部 2cm の温度は少しずつ上昇し、30 分の実験終了時には目標領域との差は 1°C 以内であった。ウサギ皮下 VX2 腫瘍において、腫瘍を 42°C から 43°C に保つ温熱療法を 1 時間施行したところ、目標温度に達するまでの平均時間は、4.7 分であり、腫瘍を 42°C から 43°C に保てた時間は 45.7 分であった。平均腫瘍温度は 42.6°C であった。また、皮膚表面温度は、44 度以上になった時間は 8.7 分であり、最高温度は 44.7°C であった。

【考察】

今回の 7 TMRI での温度画像の精度は、今まで報告してきた 0.5T, 2T での結果より優れており、 42°C ~ 43°C の加温を行なう温熱治療において十分な精度を持っていると考えられた。ウサギの腫瘍に対する温熱療法において、60 分の加温時間で、45 分間は 42°C から 43°C に保つことができ、有効な加温ができたと考えられた。一般的な組織では、44 度で 1 時間以上加温されると障害が出る可能性があるが、表面温度に関しても 44 度以上の時間が、9 分程度であり、副作用の出現も無かった。

動物においてファントムの温度画像より若干精度が落ちた理由は、MR 温度画像は元画像との差分によって計算されるために、対象物の動きに非常に影響されるためと考えられた。また、観察領域以外の場所の動きも磁場に影響を及ぼすために、精度が落ちる原因と考えられた。

ハイパーサーミアは、その他の温熱治療である温熱凝固療法や、凍結療法と違い治療中にリアルタイムの組織変化が無いため、画像での治療効果判定ができない。そのため効果的な治療を施行するためには正確な温度測定は必須になり、MR 温度画像は有用と考えられた。

現在加温装置としては、ラジオ波 (RF) を用いた方法がより多く用いられているが、RF は MR の周波数と近く、同時には使用できない。2.45GHz のマイクロ波は MR と干渉せず、MR 温度測定を用いるためには、マイクロ波を用いる方がより適していると考えられた。

この小型のマイクロ波加温装置は腹腔内にも適応できる大きさであり、当施設にある開腹手術が可能なオープン MR にて温度を計測しながら、術中温熱療法が施行できる可能性も示唆された。

【結論】

今回開発した、MR 温度画像を組み合わせた小型のマイクロ波温熱治療システムを用い、ファントムと生体動物に対して効果的な温熱治療を行うことができた。

学位論文審査の結果の要旨

整理番号	535	氏名	出村公一
<p>(学位論文審査の結果の要旨)</p> <p>本研究は効率的なマイクロ波温熱治療システムを開発するために、MR 温度画像と小型のマイクロ波加温装置を組み合わせ、寒天ファントム、ウサギ大腿筋、ウサギ皮下腫瘍に対し実験したものである。</p> <p>それぞれについて温度係数を測定し、MR 温度画像の精度を検証した。その後、ハイパーサーミア実験を施行し、加温状態を評価した。</p> <p>その結果、MR 撮影中にマイクロ波を照射しても温度画像にノイズは出現せず、測定された温度係数を用いた MR 温度画像の精度は、温熱治療を行なう上で十分であった。またハイパーサーミア実験においても、MR 温度画像にてコントロールしながら、表面を過剰加温させることなく、効率的に対象を加温することができた。</p> <p>本研究は、非侵襲的な MR 温度画像と小型のマイクロ波加温装置を組み合わせたシステムの開発であり、効率的な温熱治療を行なえる可能性を示したものであり、博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は平成 18 年 8 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められた。</p> <p style="text-align: right;">(平成 18 年 9 月 6 日)</p>			